



Н. Ю. БАЧИНСЬКА, І. Ф. РОЖЕЛЮК, В. О. ХОЛІН,
І. М. ПІШЕЛЬ, Ю. І. ЛЕОНОВ

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Ефективність лікування донепезилу гідрохлоридом хворих похилого віку із синдромом деменції альцгеймерівського і судинного типу залежно від поліморфізму гена апоЕ

Мета — вивчити ефективність лікування донепезилу гідрохлоридом хворих похилого віку на початкових стадіях деменції альцгеймерівського і судинного типу залежно від генотипу апоЕ.

Матеріали і методи. У 3-місячне клінічне дослідження залучено 38 хворих похилого віку (середній вік — $(71,03 \pm 1,20)$ року) із синдромом деменції. Всім пацієнтам проводили клініко-неврологічне, лабораторне, інструментальне (ЕКГ, КТ/МРТ головного мозку), нейропсихологічне дослідження, а також визначення генотипу апоЕ.

Результати. Встановлено особливості відповіді на лікування донепезилу гідрохлоридом (інгібітор ацетилхолінестерази) хворих на деменцію залежно від генотипу апоЕ. Ефективність препарату була вираженішою у групі пацієнтів-носіїв алеля $\epsilon 4$ порівняно з групою носіїв алеля $\epsilon 3/\epsilon 3$ за результатами оцінки за шкалою ADAScog таких параметрів, як епізодична пам'ять і складні види праксису.

Висновки. Ефективність лікування когнітивних порушень при деменції донепезилу гідрохлоридом може бути пов'язана з генотипом апоЕ, що обґрунтовує доцільність його визначення у хворих з когнітивним дефіцитом до початку фармакотерапії.

Ключові слова: деменція, вік, лікування, генотип апоЕ, донепезилу гідрохлорид.

Сучасна демографічна ситуація характеризується збільшенням у популяції осіб старших вікових груп. Похилий вік — значущий чинник ризику розвитку когнітивних порушень різного ступеня вираження [2—5, 8].

Найчастіше когнітивні порушення виникають на тлі нейродегенеративного процесу, цереброваскулярної патології та їх поєднання [4, 5, 7, 8, 13]. Особливу роль у патогенезі когнітивних порушень різного генезу відіграє генетичний чинник [1, 7, 9, 13, 17, 25].

Проблема адекватної та ефективної фармакотерапії когнітивних розладів залишається не виріше-

ною. Оптимізація синаптичної передачі за допомогою препаратів, які впливають на нейротрансмітерні системи, — це одна з основних стратегій терапії когнітивних порушень [2, 3, 5, 12, 19, 24]. Незважаючи на те, що при хворобі Альцгеймера (ХА) виявлено ушкодження кількох нейромедіаторних систем, важливу роль у патогенезі цього захворювання відіграє центральний ацетилхолінергічний дефект у кірковій речовині півкуль головного мозку і гіпокампі [10, 14]. Саме з наростанням цього дефекту пов'язують прогресування характерних для клінічної картини деменції порушень пам'яті та інших когнітивних функцій. Ступінь ацетилхолінергічного дефіциту в кіркових відділах тісно корелює зі зменшенням кількості нейронів у базальних відділах головного мозку, особливо в ділянці базально-

го ядра Мейнерта, де розташовані нейрони, що продукують ацетилхолін. При ХА у кіркових відділах зменшується також кількість холінергічних рецепторів, знижується активність ацетилхолінестерази та захоплення холіну, зменшуються холінергічні кортикальні проєкції [2, 12, 18].

Накопичені дані сприяли розробці препаратів, дія яких спрямована на корекцію холінергічного дисбалансу головного мозку, зокрема, на збільшення рівня ацетилхоліну за рахунок зменшення його руйнування або стимуляції виділення синаптичного ацетилхоліну, а також активації ацетилхолінових, мускаринових та нікотинових рецепторів. Найпоширенішим підходом є збільшення концентрації ацетилхоліну шляхом інгібування ацетилхолінестерази (АХЕ) — ферменту, який здійснює його гідроліз [3, 5]. Донепезилу гідрохлорид був другим після такрину центральним інгібітором АХЕ, впровадженим у клінічну практику. Цей препарат є специфічним зворотним інгібітором АХЕ і характеризується наявністю мінімальних холінергічних побічних ефектів [3, 13, 19]. Показано, що донепезил здатний зменшувати пошкодження кіркових нейронів, зумовлене глутаматергічною ексайтотоксичністю, а також запобігати загибелі нейронів, пов'язаній з механізмом апоптозу [23].

Аналіз результатів ефективності терапії різними засобами свідчить про наявність хворих з незначним ефектом лікування (non responders). Частково вирішенню проблеми «нереспондерів» сприяють результати генетичних досліджень. Так, відповідь на лікування може бути різною залежно від особливостей поліморфізму окремих генів [1, 7, 25, 26].

Одним із різновидів генів, які впливають на метаболізм препаратів, котрі застосовують при нейродегенеративних процесах, є плейотропні гени, які взаємодіють з амілоїдним білком і впливають на амілоїдогенез. Типовий представник цієї групи — ген аполіпопротеїну Е (апоЕ). Аполіпопротеїн Е — аполіпопротеїн плазми крові, який входить до складу хіломікронів і ліпопротеїнів дуже низької щільності, синтезується переважно в печінці та мозку, причому ці пули є незалежними один від одного, оскільки апоЕ не може подолати гематоенцефалічний бар'єр. У головному мозку апоЕ синтезується астроцитами та мікроглією, а рецептори до нього експресуються нейронами [6].

Ген апоЕ локалізується в хромосомі 19q13.2 і характеризується поліморфізмом. Активність апоЕ залежить від алеля гена. У людини трапляються три алелі гена апоЕ: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$, які відрізняються за амінокислотними залишками і точковими мутаціями. Ізоформи апоЕ, які відповідають алелям гена, мають різну ефективність зв'язування з ліпопротеїновим рецептором низької щільності [18]. Незважаючи на те, що вплив апоЕ на перебіг патології ЦНС, зокрема при нейродегенеративних захворюваннях, відомий давно, автори оглядів літератури

та експериментальних робіт наголошують на тому, що точні механізми, за допомогою яких це відбувається, на сьогодні досліджено недостатньо [17, 18, 20, 23]. Найбільш доведеним поясненням ефектів апоЕ можуть бути впливи на нейрогенез, запальну відповідь, процесинг амілоїду- β та метаболізм нейронів [18, 23].

При ХА виявлено кореляцію між генотипом і щільністю амілоїдних бляшок. У носіїв генотипу $\epsilon 4/\epsilon 4$ кількість амілоїдних відкладень на 20—30% вища, ніж у носіїв генотипів $\epsilon 3/\epsilon 4$ та $\epsilon 3$. Це дало підставу припустити, що апоЕ $\epsilon 4$ порушує агрегацію білка-попередника амілоїду [24]. Прямий аналіз генів-кандидатів виявив, що алель апоЕ $\epsilon 4$ трапляється частіше в групі хворих з пізніми формами ХА, ніж у контрольній групі осіб відповідного віку без ознак деменції [9, 24]. Для алеля $\epsilon 4$ встановлено «дозозалежний ефект»: у носіїв генотипу $\epsilon 4/\epsilon 4$ ризик захворіти на ХА становить понад 90%, тоді як у носіїв генотипу $\epsilon 3/\epsilon 4$ або $\epsilon 2/\epsilon 4$ — менш ніж 20—50%. Крім того, вік початку захворювання нижчий при збільшенні кількості копій алеля $\epsilon 4$ у генотипі [9, 24].

Установлено зв'язок між генотипом апоЕ та холінергічним дефіцитом при ХА: зниження активності АХЕ в гіпокампі та скроневій корі обернено пропорційне кількості копій алеля $\epsilon 4$ гена апоЕ [20]. Біологічний механізм впливу генотипу апоЕ на розвиток ХА досі остаточно не з'ясовано [20, 25].

За даними літератури відомо, що клінічний ефект донепезилу відрізняється залежно від того, в якій етнічній групі його застосовують. Так, дослідження, проведене в Японії, показало значну ефективність цього препарату, навіть у разі призначення в невеликих дозах. Можливо, це пов'язано з низькою частотою виявлення алеля $\epsilon 4$ і відмінностями в активності ферментів, які метаболізують інгібітори АХЕ (зокрема цитохром Р450) у цій популяції [11]. В Японії препарат рекомендують до використання в менших дозах, ніж в інших країнах [13].

Мета роботи — вивчити ефективність лікування донепезилу гідрохлоридом хворих похилого віку на початкових стадіях деменції альцгеймерівського і судинного типу залежно від генотипу апоЕ.

Матеріали і методи

У клінічне дослідження залучено 38 хворих похилого віку із синдромом деменції. При аналізі ефективності використано дані пацієнтів, які завершили 3-місячне дослідження (30 осіб). Середній вік в обстеженій групі хворих становив ($71,03 \pm 1,20$) року, чоловіків було 16, жінок — 14. Середній бал за даними тесту MMSE становив $21,60 \pm 0,40$ бала, середня тривалість захворювання на стадії деменції — ($3,80 \pm 0,14$) року. Середня сума років навчання — ($14,36 \pm 0,33$) року. Обстежені хворі за етіологією розподілилися так: 16 хворих з деменцією при ХА та 14 — із судинною деменцією.

Оскільки у пацієнтів похилого віку може спостерігатися як нейродегенеративний, так і судинний процес ураження головного мозку, найімовірніше, у деяких хворих на судинну деменцію був змішаний характер патології.

Діагноз синдрому деменції і його тип установлювали на підставі результатів загальноклінічного, клініко-неврологічного, експериментально-психологічного ((Mini-Mental State Examination (MMSE), Alzheimer's Disease Assessment Scale — Cognitive (ADAScog)), нейровізуалізаційного (КТ/МРТ головного мозку) обстеження та шкали Хачинського, критеріїв МКХ-10, NINCDS-ADRD, NINDS-AIREN [5, 8, 15]. Дані анамнезу, загальноклінічного обстеження свідчили про відсутність інтоксикації, об'ємного процесу головного мозку, метаболічного чи системного захворювання, які могли б бути причиною порушення церебральних функцій.

Донепезилу гідрохлорид призначали у дозі 5 мг один раз на добу протягом першого місяця, з наступним збільшенням дози до 10 мг/добу. Курс лікування тривав 3 міс. Пацієнти з хронічними захворюваннями отримували супутню базову терапію, схема якої не змінювалася протягом дослідження.

Загальноклінічне обстеження включало електрокардіографію (ЕКГ), лабораторні тести; дослідження неврологічного статусу, експериментально-психологічні тести, КТ/МРТ головного мозку, визначення типу алеля апоЕ.

Ефективність лікування донепезилу гідрохлоридом оцінювали за допомогою нейропсихологічних методик: MMSE, шкали ADAScog. Для оцінки поведінкових характеристик застосовували нейропсихіатричний опитувальник (Neuropsychiatric Inventory), при вивченні функціональних здібностей хворих на деменцію застосовували опитувальник ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Society — Activities of Daily Living — опитувальник з повсякденної активності пацієнтів з хворобою Альцгеймера).

Для оцінки когнітивних порушень використовували тест MMSE, який складається з низки субтестів, що дають змогу швидко та ефективно оцінити орієнтування в часі, місці, сприйняття, увагу, стан короткотривалої і тривалої пам'яті, функцію мови, гнозису та праксису. Сума балів за субтестами становить загальний бал MMSE [15]. Оцінка від 30 до 28 балів відповідає умовній нормі, від 27 до 24 балів — помірному когнітивному порушенню, менше ніж 24 бали — деменції.

Шкала ADAScog — найчастіше використовуванний інструмент для вивчення ефективності засобів для лікування деменції в клінічних дослідженнях [21]. Це батарея тестів для оцінки когнітивних функцій, які найчастіше страждають при хворобі Альцгеймера: 1) чіткість формулювань; 2) розуміння мовлення; 3) запам'ятовування інструкцій; 4) підбір слів; 5) виконання усних команд; 6) найменування; 7) конструктивний праксис; 8) ідеаторний праксис; 9) орієнтація; 10) згадування слів;

11) впізнання слів. Діапазон загальної оцінки для батареї тестів ADAScog — від 0 балів (відсутність порушень) до 70 балів (максимально виражені порушення).

Останніми роками в дослідженнях для оцінки поведінкових характеристик широко застосовують нейропсихіатричний опитувальник (НПО), розроблений J. L. Cummings (1994) спеціально для пацієнтів з когнітивними розладами [14]. Важливим методологічним принципом опитувальника є одночасна оцінка як частоти, так і вираженості кожного з оцінюваних 12 психопатологічних станів: маячних ідей, галюцинацій, збудження/агресії, депресії/дисфорії, тривоги, ейфорії, апатії, розгальмованості, дратівливості, емоційної лабільності, аномальної рухової активності, порушення сну і нічної поведінки, зміни апетиту та харчової поведінки. Відсутність симптому відповідає 0 балів, частота кожного вияву — від 1 до 4 балів, ступінь вираження кожного симптому оцінюють від 1 до 3 балів. При цьому симптом вважають клінічно значущим, якщо його оцінка відповідає 4 балам і більше. В кінці тестування підсумовують усі бали.

Опитувальник ADCS-ADL містить 23 запитання, які застосовують для оцінки функціональних здібностей пацієнтів з деменцією. Ці запитання відібрано із 49 запитань оригінальної шкали ADL. Кожен пункт ADL містить серії ієрархічних підзапитань, розташованих у порядку від найвищого рівня незалежного виконання кожного пункту ADL до повної втрати. Діапазон загальної суми балів опитувальника ADCS-ADL — від 0 (нижчий функціональний статус) до 78 (найвищий функціональний статус). Опитувальник заповнюють за допомогою особи, яка близько контактує з пацієнтом, і він охоплює найбільш звичайні й постійні здатності пацієнта протягом чотирьох попередніх тижнів [16].

Тип алеля апоЕ визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на базі лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Поліморфізм апоЕ становить собою нуклеотидні заміни в послідовності ДНК, які призводять до виключення або створення сайтів для специфічної ендонуклеази (BstH1). Визначали 3 алельні варіанти, які відрізняються за 2 варіантами та локалізуються в межах 4-го екзона, у 112-й та 158-й позиціях кодона: 112T → C (rs429358) та 158C → T (rs7412), які кодують амінокислоти Cys та Arg відповідно. Ізоформа апоЕ2 має алель T в обох позиціях (112 та 158); апоЕ3 — алелі T і C в позиціях 112 та 158 відповідно; апоЕ4 — алель C в обох позиціях.

Для аналізу використовували ДНК, виділену зі зразків крові за допомогою набору «ДНК-сорб-В» (АмпліСенс, Росія) згідно з інструкцією до набору. Для ампліфікації готували реакційну суміш з огляду на необхідну кількість реакцій, додаючи реагенти у такій послідовності: вода, буфер для ПЛР, розчин нуклеотидів (100 ммоль/л), ДНК-полімераза Taq

(5 од./мкл), праймери (SYNTOL, Росія) та зразок ДНК. Для проведення ПЛР використовували ампліфікатор Palm Cycler (Corbett Research, Австралія). Після проведення ПЛР до зразків додавали специфічну ендонуклеазу BstH1 та буфер для рестрикції (ThermoScientific, ЄС), суміш інкубували за температури 37 °С протягом 16 год. Наявність або відсутність точкової мутації визначали за наявністю або відсутністю розрізання продукту ампліфікації. Аналіз отриманих продуктів проводили за допомогою електрофорезу в 7 % поліакриламідному гелі з бромистим етидієм. Електрофорез проводили у TBE-буфері при 200 В, 80 мА протягом 20 хв. Після аналізу визначали три алельні варіанти — $\epsilon 2$ (за наявності продуктів рестрикції довжиною 105 та 90 пар нуклеотидів (п.н.)), $\epsilon 3$ (105, 48, 42 п.н.), $\epsilon 4$ (72, 48, 42, 33 п.н.) та чотири генотипи — $\epsilon 2/\epsilon 2$ (105 та 90 п.н.), $\epsilon 2/\epsilon 3$ (105, 90, 48, 42 п.н.), $\epsilon 3/\epsilon 3$ (105, 72, 48, 42 п.н.) та $\epsilon 4/\epsilon 4$ (72, 48, 42 п.н.) [6].

Усі наведені дані є результатами власних досліджень.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакета Microsoft Excel 97, Statistica for Windows 6.0. Розраховували середні значення показників та похибку середніх ($M \pm m$). Використовували параметричні (t-критерій Стьюдента) та непараметричні методи обробки інформації (критерії Манна—Уїтні, Вілкоксона).

Результати та обговорення

При первинному обстеженні хворі на початкову деменцію при ХА скаржилися переважно на порушення пам'яті та погіршення професійної діяльності. Частина хворих на ХА самостійно скарг не пред'являла, а інформацію про наявність і характер порушень отримано від їхніх родичів. Хворі на судинну деменцію пред'являли велику кількість соматичних скарг, які виступали на перший план загальної картини захворювання.

У неврологічному статусі хворих відзначали переважно центральну недостатність лицьового нерва (56%), рефлекс орального автоматизму (59%), анізорефлексію сухожилкових і періостальних рефлексів (40%), патологічні рефлекс згинальної та розгинальної груп (48%), статико-координаторні порушення (45%).

Згідно з результатами МРТ/КТ-досліджень головного мозку, в більшості хворих мали місце атрофічні зміни різного ступеня вираження, при цьому визначалося розширення бічних і III шлуночків, а також субарахноїдальних просторів; численні/поодинокі ділянки лейкоареозу перивентрикулярно та/або в субкортикальних відділах головного мозку, префронтальній корі; вогнища ішемії в медіальних відділах скроневих часток, таламусі, в окремих випадках — лакунарні вогнища.

Нейропсихологічні дослідження підтвердили наявність синдрому деменції із середнім балом $21,60 \pm 0,40$ за даними тесту MMSE.

У результаті проведених досліджень встановлено, що пацієнти залежно від наявності $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ -алеля розподілилися так: $\epsilon 3/\epsilon 3$ —36%, $\epsilon 3/\epsilon 4$ —40%, $\epsilon 4/\epsilon 4$ —24%. Для вивчення ефективності лікування донепезилу гідрохлоридом залежно від наявного генотипу апоЕ хворих на деменцію було розподілено на дві підгрупи: носії алеля $\epsilon 3/\epsilon 3$ та алеля $\epsilon 4$ (генотип $\epsilon 3/\epsilon 4$ і $\epsilon 4/\epsilon 4$).

У групі пацієнтів з генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом відзначено позитивну динаміку ($p < 0,01$) загальної оцінки за тестом MMSE (до лікування — $20,89 \pm 0,67$) бала, після лікування — $23,30 \pm 0,49$ бала). При аналізі субтестів MMSE встановлено поліпшення при виконанні субтесту «відтворення слів після відволікання уваги» ($p < 0,05$) (рис. 1).

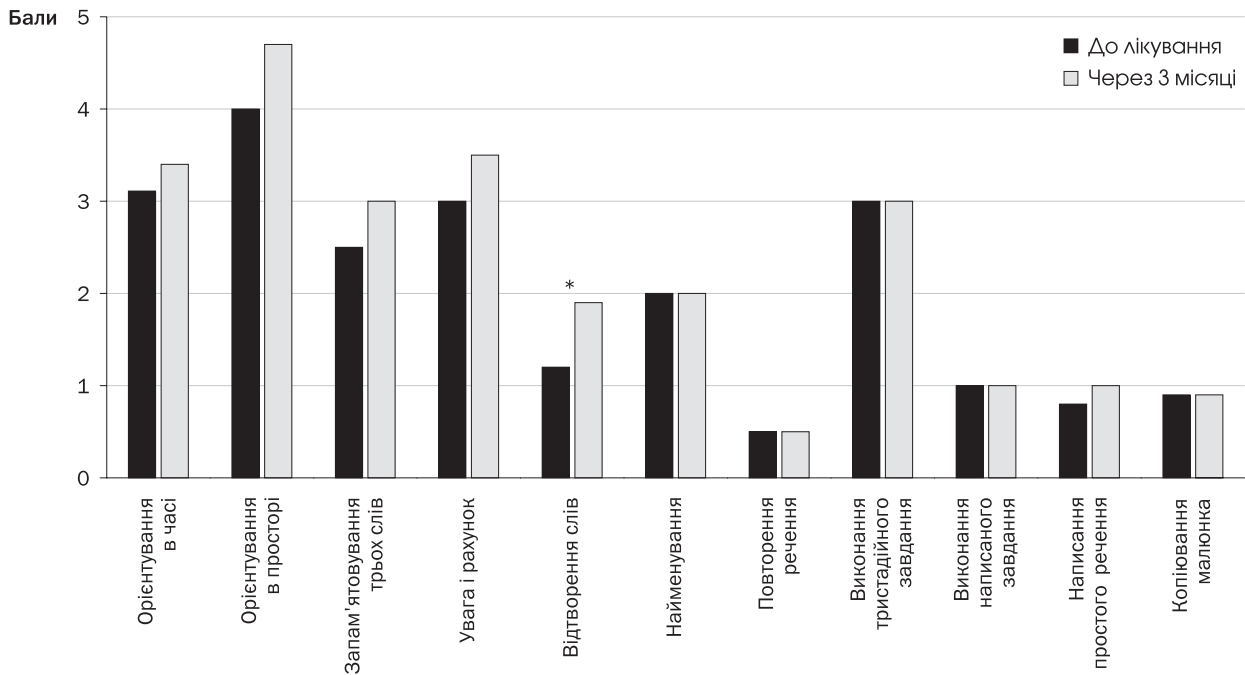
Через 3 міс лікування поліпшення когнітивного стану супроводжувалося зменшенням ($p < 0,01$) загального бала за шкалою ADAScog (до лікування — $25,78 \pm 1,28$) бала, після лікування — $19,78 \pm 1,48$) бала), достовірно — за субтестом «найменування» ($p < 0,05$) і на рівні тенденції — за субтестами «чіткість формулювань» ($p = 0,08$), «ускладнення при підборі слів» ($p = 0,0805$), «запам'ятовування інструкцій» ($p = 0,08$) (рис. 2).

На тлі 3-місячного курсу терапії у хворих цієї групи спостерігали позитивні зміни поведінкових характеристик, про що свідчило зменшення ($p < 0,01$) загального бала за НПО (до лікування — $13,33 \pm 2,03$) бала, після лікування — $10,67 \pm 1,56$) бала, $p < 0,01$, на рівні тенденції — за субтестами: «маячні ідеї» ($p = 0,08$) та «апатія» ($p = 0,09$) (рис. 3).

У процесі лікування родичами хворих відзначено поліпшення повсякденної функціональної активності, що підтверджено позитивною динамікою загального бала за опитувальником ADCS-ADL: до лікування — $60,67 \pm 1,19$) бала, після лікування — $62,22 \pm 1,55$) бала, $p < 0,05$.

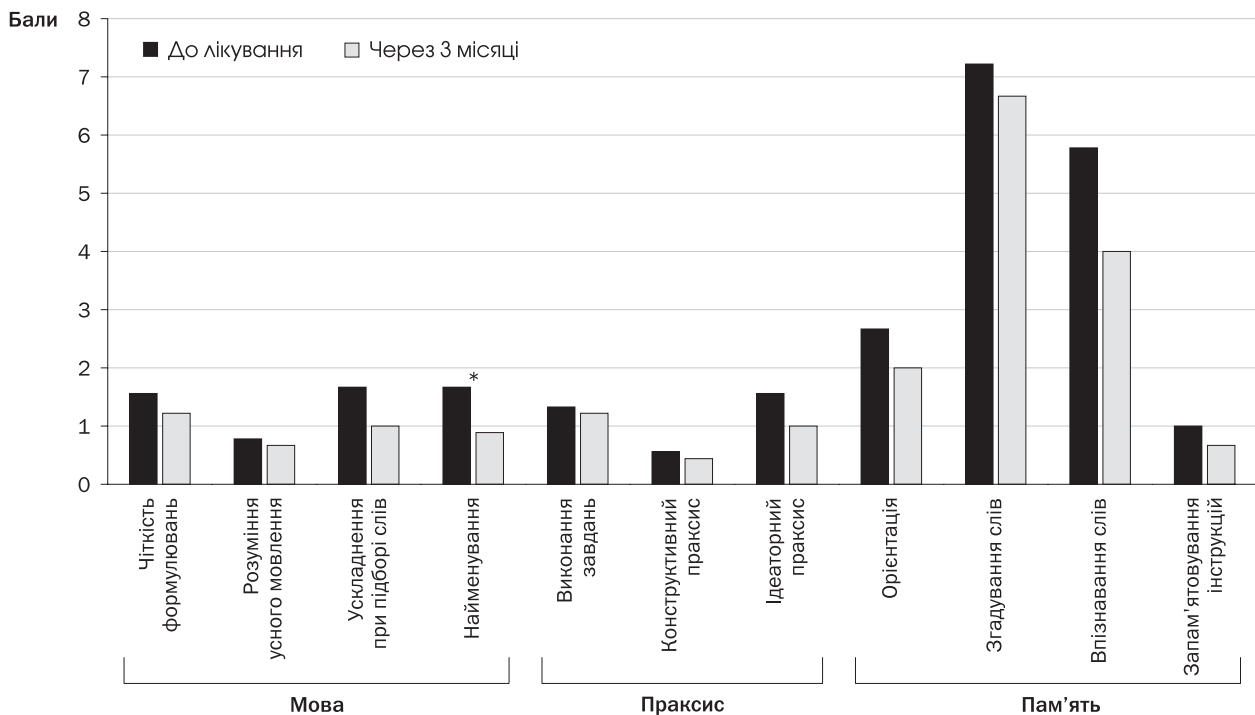
У групі пацієнтів-носіїв алеля $\epsilon 4$ зміни когнітивного статусу під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом супроводжувалися позитивними змінами ($p < 0,01$) загальної оцінки за тестом MMSE (до лікування — $21,81 \pm 0,53$) бала, після лікування — $24,31 \pm 0,64$) бала). При аналізі субтестів встановлено поліпшення орієнтування в просторі ($p < 0,05$), відтворення слів ($p < 0,05$) та позитивну тенденцію за субтестами «запам'ятовування трьох слів» ($p = 0,06$) і «написання простого речення» ($p = 0,08$) (рис. 4).

Поліпшення когнітивних функцій у хворих обстеженої групи також супроводжувалося зменшенням ($p < 0,01$) загального бала за шкалою ADAScog (до лікування — $23,75 \pm 1,54$) бала, після лікування — $18,81 \pm 1,19$) бала), достовірно — за субтестами «найменування» ($p < 0,05$), «згадування слів» ($p < 0,05$), «ідеаторний і конструктивний праксис» ($p < 0,05$) та на рівні тенденції — за субтестами «розуміння усного мовлення» ($p = 0,08$) і «орієнтація» ($p = 0,08$) (рис. 5).



* Вірогідність різниці між показниками до та після лікування ($p < 0,05$).

Рис. 1. Динаміка показників субтестів MMSE у хворих на деменцію з генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом



* Вірогідність різниці між показниками до та після лікування ($p < 0,05$).

Рис. 2. Динаміка показників за шкалою ADAScog у хворих на деменцію з генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом

Після завершення курсу терапії у хворих на деменцію носіїв алеля $\epsilon 4$ поліпшення когнітивного статусу супроводжувалося позитивними змінами деяких поведінкових характеристик, про що свідчило зменшення ($p < 0,01$) загального бала за НПО

(до лікування — $(10,38 \pm 0,88)$ бала, після лікування — $(7,69 \pm 0,64)$ бала), достовірно ($p < 0,01$) — за субтестом «апатія» (рис. 6).

На тлі проведеного курсу терапії спостерігали поліпшення функціонального стану хворих, що підтвер-

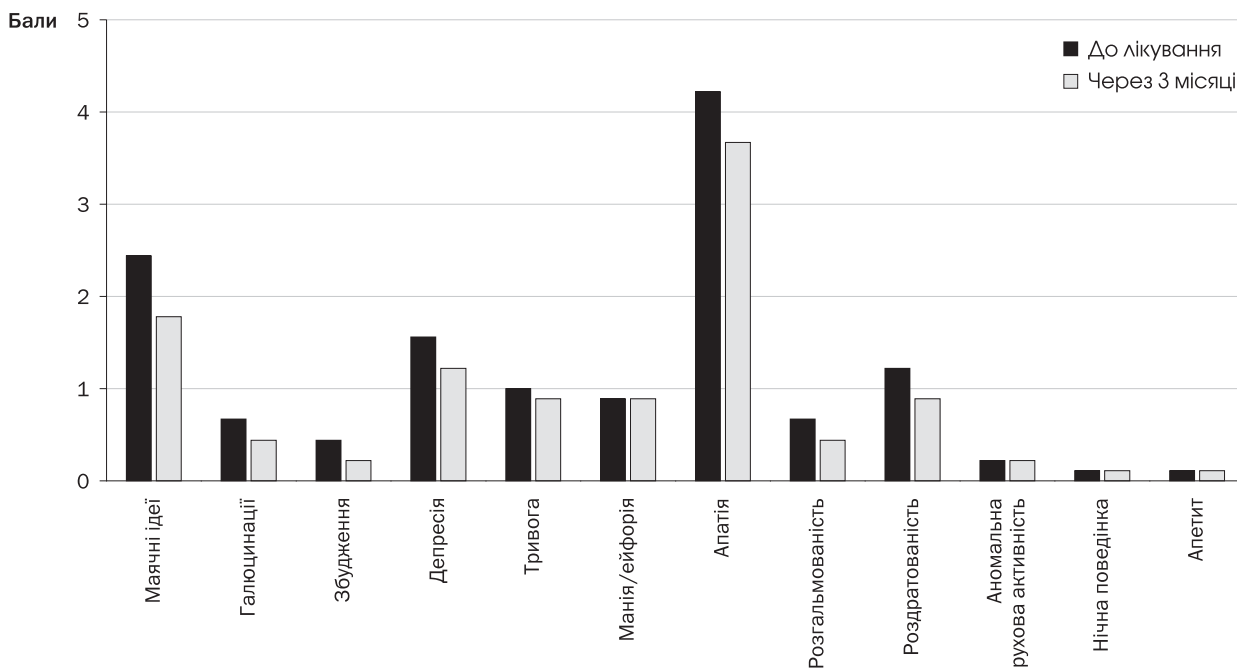
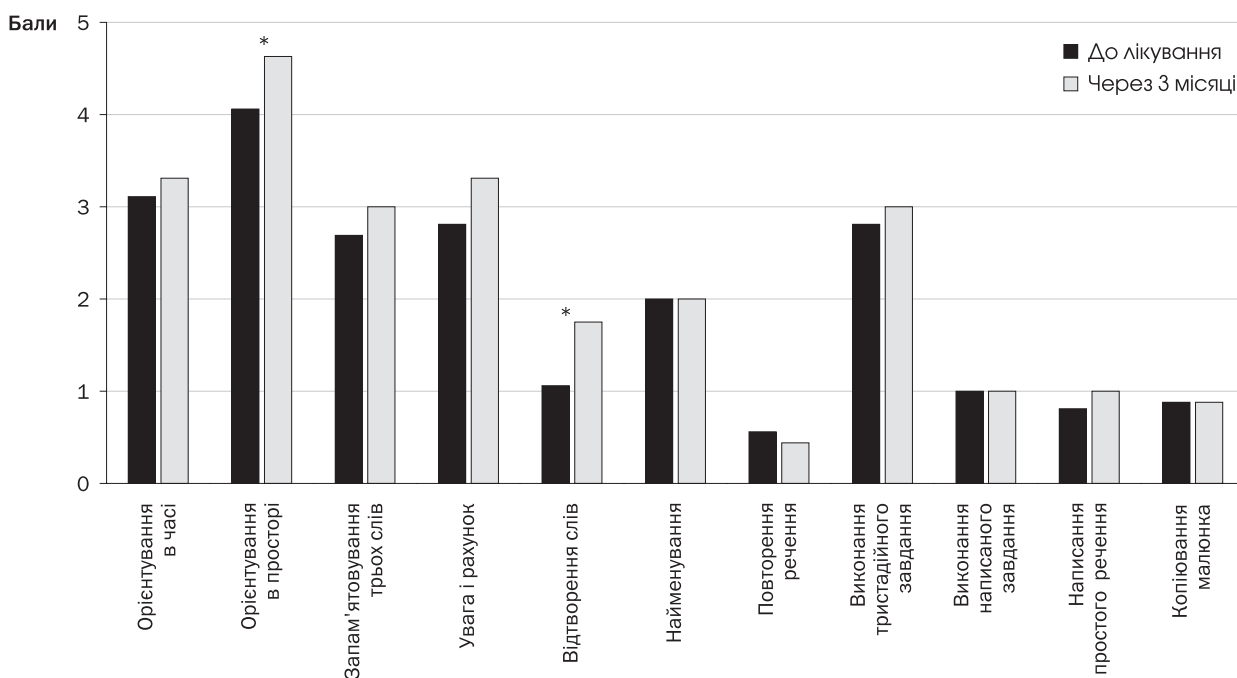


Рис. 3. Динаміка показників субтестів НПО у хворих на деменцію з генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом



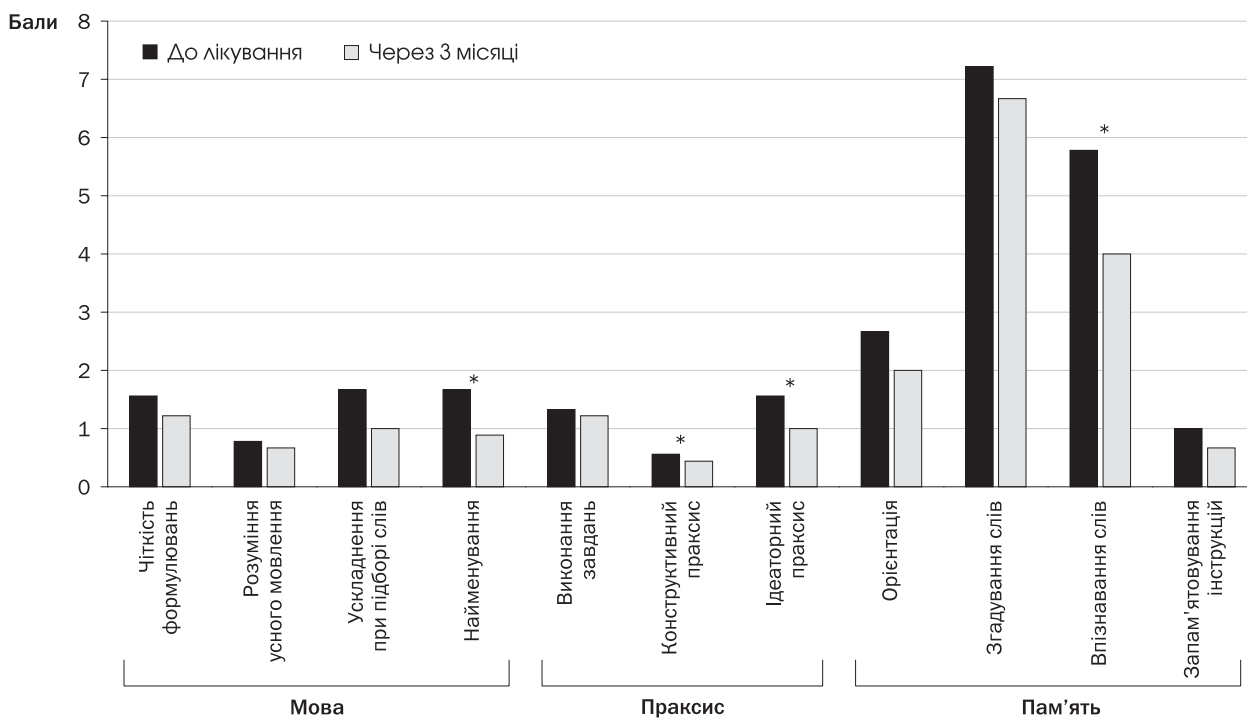
* Вірогідність різниці між показниками до та після лікування ($p < 0,05$).

Рис. 4. Динаміка показників субтестів MMSE у хворих на деменцію носіїв алеля $\epsilon 4$ під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом

джено збільшенням загального бала за опитувальником ADCS-ADL: до лікування — $(60,88 \pm 1,07)$ бала, після лікування — $(63,44 \pm 1,00)$ бала, $p = 0,08$.

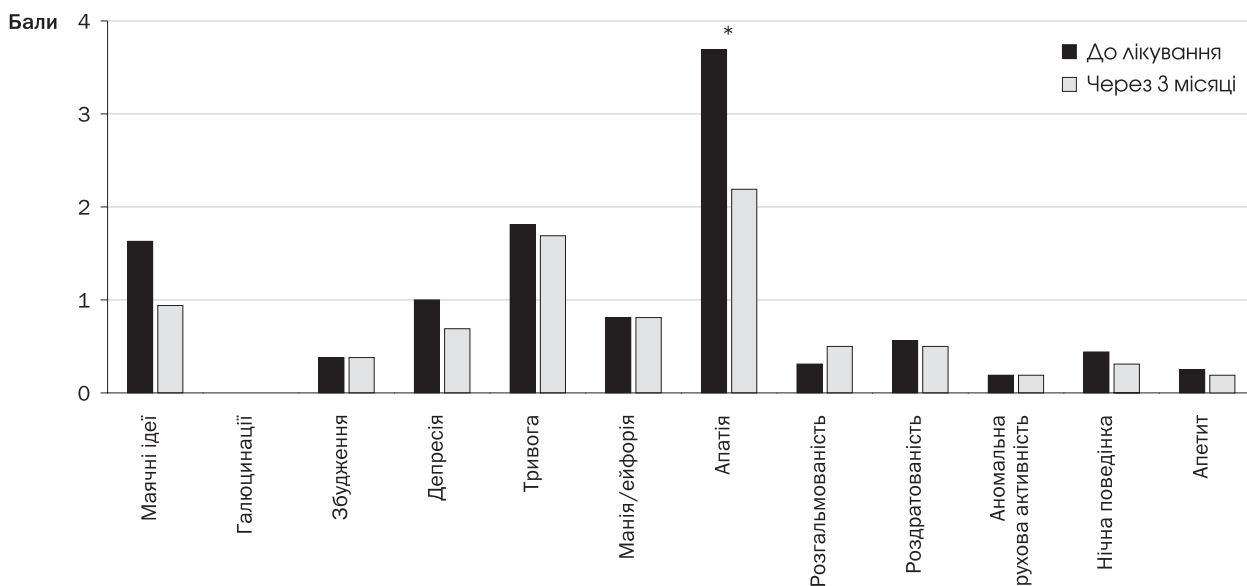
Результати проведених досліджень свідчать про певні особливості відповіді на лікування донепезилу гідрохлоридом на початкових стадіях деменції альцгеймерівського і судинного типу залеж-

но від генотипу апоЕ. Ефективність донепезилу гідрохлориду була вираженішою у групі носіїв алеля $\epsilon 4$ порівняно з групою носіїв алеля $\epsilon 3/\epsilon 3$ за такими показниками, як епізодична пам'ять і складні види праксису. Крім того, у групі носіїв алеля $\epsilon 4$ спостерігали виражене зниження апатії. Поліпшення повсякденної активності у хворих на



* Вірогідність різниці між показниками до та після лікування ($p < 0,05$).

Рис. 5. Динаміка показників за шкалою ADAScog у хворих на деменцію носіїв алеля $\epsilon 4$ під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом



* Вірогідність різниці між показниками до та після лікування ($p < 0,05$).

Рис. 6. Динаміка показників субтестів НПО у хворих на деменцію носіїв алеля $\epsilon 4$ під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом

деменцію під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом відзначене в обох групах.

Отже, ефективність лікування когнітивних порушень при деменції донепезилу гідрохлоридом

може бути пов'язана з генотипом апоЕ. Отримані нами результати підтверджують сучасні уявлення про важливу роль фармакогенетики у виборі адекватного лікування.

Література

- Абрамов А. А. Генетические анализы в медицине — современные возможности и перспективы // Здоровье женщины. — 2012. — № 2. — С. 30—31.
- Бачинская Н. Ю. Болезнь Альцгеймера // Журн. неврол. ім. Б. М. Маньковского. — 2013. — № 1. — С. 88—101.
- Бачурин С. О., Воронина Т. А., Гаврилова С. И. и др. Современные подходы к лечению болезни Альцгеймера // Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты. — М., 2010. — 447 с.
- Гехт А. Б. Болезнь Альцгеймера и другие деменции // Журн. неврологии и психиатрии. Спецвып. — 2009. — № 2/1. — С. 17—20.
- Левин О. С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. — М.: Медпресс-информ, 2011. — 127 с.
- Муравський А. В., Новикова С. М. Роль аполіпропротеїну Е $\epsilon 4$ у розвитку уражень нервової системи // Укр. неврол. журн. — 2009. — № 3. — С. 5—10.
- Преображенская И. С. Экселон в терапии болезни Альцгеймера // Неврол. журн. — 2008. — Т. 13, № 6. — С. 51—58.
- Слободин Т. Н. Деменции нейродегенеративного происхождения (подходы к диагностике и лечению) // Укр. неврол. журн. — 2012. — № 3. — С. 2—19.
- Alonso Vilatela M. E., Lopez-Lopez M., Yescas-Gomez P. Genetics of Alzheimer's disease // Arch. Med. Res. — 2012. — Vol. 43, N 8. — P. 622—631.
- Benarroch E. E. A cetylcholine in the cerebral cortex: Effects and clinical implications // Neurology. — 2010. — Vol. 75. — P. 659—665.
- Bizzarro A., Marra C., Acciarri A. et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele differentiates the clinical response to donepezil in Alzheimer's disease // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2005. — Vol. 20. (4). — P. 254—261.
- Brown D., Chisholm J. A., Owens J. et al. Acetylcholine muscarinic receptors and response to anticholinesterase therapy in patients with Alzheimer's disease // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2003. — Vol. 30 (2). — P. 296—300.
- Corder E. H., Caskey J. Early intervention in Alzheimer disease: The importance of APOE4 plus family history // Neurology. — 2009. — Vol. 73. — P. 2054—2055.
- Cummings J., Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited // Neurology. — 1996. — Vol. 47. — P. 876—883.
- Folstein M., Folstein S., McHugh P. R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. — 1975. — Vol. 12. — P. 189—198.
- Galasko D. et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. — 1997. — Vol. 11, N 2. — P. 33—39.
- Hauser P. S., Narayanaswami V., Ryan R. O. Apolipoprotein E: from lipid transport to neurobiology // Prog. Lipid Res. — 2011. — Vol. 50, N 1. — P. 62—74.
- Miyata M. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides // Nat. Genet. — 1996. — Vol. 14, N 1. — P. 55—61.
- Piau A., Nourhashmi F., Hein C. et al. Progress in the development of new drugs in Alzheimer's disease // J. Nutr. Health Aging. — 2011. — Vol. 15 (1). — P. 45—57.
- Poirier J., Delisle M. C., Quirion R. et al. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92, N 26. — P. 12260—12264.
- Rosen W. G. A new rating scale for Alzheimer's disease // Am. J. Psychiatry. — 1984. — Vol. 4. — P. 1356—1364.
- Takada Y., Yonezawa A., Kume T. et al. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2003. — Vol. 306. — P. 772—777.
- Takeda M., Martínez R., Kudo T. et al. Apolipoprotein E and central nervous system disorders: reviews of clinical findings // Psychiatry Clin. Neurosci. — 2010. — Vol. 64, N 6. — P. 592—607.
- Verghese P. B., Castellano J. M., Holtzman D. M. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders // Lancet Neurol. — 2011. — Vol. 10, N 3. — P. 241—252.
- Yang Y. H., Chen C. H., Chou M. C. et al. Concentration of donepezil to the cognitive response in Alzheimer disease // Clin. Psychopharmacol. — 2013. — Vol. 33 (3). — P. 351—355.
- Zhong Y., Zheng X., Miao Y. et al. Effect of CYP2D6*10 and APOE polymorphisms on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease // Am. J. Med. Sci. — 2013. — Vol. 345 (3). — P. 222—226.

Н. Ю. БАЧИНСКАЯ, И. Ф. РОЖЕЛЮК, В. А. ХОЛИН, И. Н. ПИШЕЛЬ, Ю. И. ЛЕОНОВ
 ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», Киев

Эффективность лечения донепезила гидрохлоридом больных пожилого возраста с синдромом деменции альцгеймеровского и сосудистого типа в зависимости от полиморфизма гена апоЕ

Цель — изучить эффективность лечения донепезила гидрохлоридом больных пожилого возраста с синдромом деменции альцгеймеровского и сосудистого типа в зависимости от генотипа апоЕ.

Материалы и методы. В 3-месячное клиническое исследование было привлечено 38 больных пожилого возраста (средний возраст — $(71,03 \pm 1,20)$ года) с синдромом деменции. Всем пациентам проводили клинико-неврологическое, лабораторное, инструментальное (ЭКГ, КТ/МРТ головного мозга), нейропсихологическое исследование, а также определение генотипа апоЕ.

Результаты. Установлены особенности ответа на лечение донепезила гидрохлоридом (ингибитором ацетилхолинэстеразы) больных с деменцией в зависимости от генотипа апоЕ. Эффективность препарата была более выраженной в группе пациентов — носителей аллеля $\epsilon 4$ по сравнению с группой носителей генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$ по результатам оценки по шкале ADAScog таких параметров, как эпизодическая память и сложные виды праксиса.

Выводы. Эффективность лечения когнитивных нарушений при деменции донепезила гидрохлоридом может быть связана с генотипом апоЕ, что обосновывает целесообразность его определения у больных с когнитивным дефицитом до начала фармакотерапии.

Ключевые слова: деменция, возраст, лечение, генотип апоЕ, донепезила гидрохлорид.

N. Yu. BACHINSKAYA, I. F. ROZELIUK, V. A. KHOLIN, I. N. PISHEL, Yu. I. LEONOV
SI «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Effectiveness of donepezil hydrochloride therapy for elderly patients with Alzheimer's and vascular dementia types depending on the apoE gene polymorphism

Objective — to study the effectiveness of donepezil hydrochloride for elderly patients with Alzheimer's and vascular dementia types depending on the apoE genotype.

Methods and subjects. The 3-month clinical study included 38 elderly patients (mean age — 71.03 ± 1.20 years) with dementia. All patients underwent clinical, neurological, laboratory, instrumental (electrocardiography, CT/MRI brain), neuropsychological examinations, apoE genotype determination

Results. Certain characteristics of response to treatment with donepezil hydrochloride (acetylcholinesterase inhibitor) with dementia according to apoE genotype were determined. The effectiveness of donepezil hydrochloride was more pronounced in $\epsilon 4$ allele carriers patients compared with $\epsilon 3/\epsilon 3$ group according to the results of the scale parameter ADAScog, describing episodic memory and complex types of praxis.

Conclusions. The effectiveness of donepezil hydrochloride therapy for elderly patients with dementia is largely associated with apoE genotype that evidences worthwhile determination apoE 2, 3, 4 allele in patients with cognitive deficits before introducing pharmacotherapy.

Key words: dementia, age, treatment, donepezil hydrochloride, apoE genotype.